



TITLE:

臨床試験における Adaptive design について(多重比較の統計的決定と それに関連する話題)

AUTHOR(S):

柿爪, 智行

CITATION:

柿爪, 智行. 臨床試験における Adaptive design について(多重比較の統計的決定とそれに関連する話題). 数理解析研究所講究録 2007, 1560: 27-37

ISSUE DATE:

2007-06

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/81070>

RIGHT:

臨床試験における Adaptive design について

アステラス製薬株式会社 データサイエンス部 柿爪 智行 (Tomoyuki Kakizume)
Data Science Dep. Astellas Pharma Inc.

1. はじめに

現在、製薬企業では、臨床試験を実施する際に発生するコストや申請までの期間の削減が重要視されている。また、倫理的な観点から、試験途中で明らかに効果がない、あるいは効果があることが証明されたにも関わらず試験を続行して、本来不必要な患者を臨床試験に組み入れてしまうことは問題であると考えられる。

それらの解決策として現在着目されているのが Adaptive design である。このデザインを適用することにより、試験の途中でそれまで得られたデータを用いて中間解析を行い、その結果を考慮してその後の試験デザインを変更することが可能になる。このことによって、不必要な開発時間やコストの削減が可能になると考えられており、倫理的、科学的、経済的な要請にもかなっているとして、製薬関係者の間ではさまざまな議論が行われている。

現在までの Adaptive design に関する議論は、欧米を中心に繰り広げられてきた。米国では米国研究製薬工業協会 PhRMA (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America) より White Paper が、また欧州では欧州医薬品審査庁 EMEA (European Medicines Agency) の人間用医薬品委員会 CHMP (Committee for Medical Products for Human Use) から Reflection Paper (現在 Draft 版) がそれぞれ出されている。日本においても、製薬協が Adaptive design に関するタスクフォースを立ち上げた。

最近では、さまざまな学会や研究会においても Adaptive design が題材に挙げられるようになってきた。また、臨床試験を計画する現場においても、このデザインの積極的な適用を望む声が増えてきている。

しかし、実際に臨床試験に適用するためには、まだ解決すべき課題があると考えられる。今発表では、これまで学会や研究会で行われた発表を基に、Adaptive design に関する内容紹介を行った上で、実際に臨床試験に適用する際に生じられると思われる課題を示す。

2. Adaptive design について

2.1. Adaptive design の定義

Adaptive design とは、「試験実施途中に、試験デザインを変更したり、試験の中止あるいは継続の判断をしたりするデザインの総称」を指す。広い意味では「中間解析を伴わなくとも、試験途中の情報を基に、その後の試験デザインを変更するデザイン」とも読めるが、一般的にはある程度データが集まった段階で中間解析を行い、その結果を踏まえて試験デザイ

ンを変更するというデザインとして捉えられている。以下、Adaptive design としては、中間解析を行い、その結果を踏まえて試験デザインを変更するデザインを指すこととする。

2.2. Adaptive design の各手法

Adaptive design として紹介される手法には、さまざまなものがある。代表的なものとして、以下の手法がよく挙げられる。

- 有効/無効による早期中止：中間解析を行った結果、治験薬に関して有効または無効であるとの判断が十分できるような情報が得られたとする。その場合、試験自体を早期に中止し、試験全体の結論を「有効のため早期中止」あるいは「無効のため早期中止」とする。
- 例数再設定：症例数を算出する際、薬剤効果及び効果のバラツキについての情報が必要になる。従来の手法では、前相の試験や参考文献等からそれらを推定し、その推定値を用いて臨床試験における目標症例数を設定する。一方、Adaptive design では、試験開始時には従来の手法と同様、事前情報から得られる推定値を用いたり、実現可能性や安全性の観点から目標症例数を設定する。そして、試験途中に中間解析を行い、そこで得られた結果から推定値を再算出し、その推定値を用いて中間解析後の必要症例数を再設定する。これは、推定値を算出するための事前情報が乏しい場合に有用な手法であると思われる。
- アームの変更（削減）：治験薬の用量反応性を確認する場合や、推奨用量の候補が複数存在する場合、複数用量の治験薬を用いて臨床試験を行う。また、2種類の薬剤を併用したときの効果を確認する場合、各薬剤単独使用群、併用使用群及びプラセボ群の計4群での臨床試験を行うことがある。その際、試験開始時は全群に被験者を割り当てておき、ある程度データが集まった段階で中間解析を行い、有効性や安全性を考慮して1つまたは複数の用量・用法を選択し、それ以降は選択された用量・用法に被験者を割り当てて試験を続行する。このようなデザインを適用することにより、不必要な被験者を試験に組み入れることを防ぐことができる。

その他、割付比の変更、選択基準・除外基準の変更、主要評価項目の変更、試験目的（優越性・非劣性）の変更が挙げられるが、これらについては批判的な意見が多い。

2.3. Adaptive design のメリット

以上のように、Adaptive design にはさまざまな手法があるが、これらを適用することによって、以下のメリットがあると考えられている。

- 試験の成功確率の向上：ここでの「成功確率」とは、「治験薬が有効な薬剤であることを証明できる確率」及び「無効な物質であることが分かり、無駄な投資を未然に防げる確率」を指す。例えば、有効/無効による早期中止に関するデザインを適用することにより、試験の成功確率が向上すると考えられる。
- 開発資源の有効活用：治験薬が対象とする疾患を有する患者には限りがある。また、現

在、製薬業界では開発コストの効率的な活用が望まれている。それらの状況に対処するためには、不必要な試験の実行や不必要な用量・用法への割り当てをできるだけ避けることが重要であり、それを実現するために Adaptive design が有用であると考えられている。例えば、中間解析によって治験薬全体あるいは一部の有効あるいは無効であると判断された場合、試験の早期中止やアームの変更を行うデザインを用いることによって、初期の計画のまま試験を続行していたら組み入れられる予定だった被験者やコストを削減することができる。さらに、本当に必要と考えられる用量・用法に対して被験者を集中的に割り当てることが可能になるため、開発期間の短縮にもつながることが期待される。

- 開発期間の短縮：新薬を効果的に世に出すためには、開発期間の短縮が重要な課題となる。その課題に対応する代表的なデザインが seamless II/III design である。これは、従来は別試験で行っている治験薬の用量反応性の確認及び至適用量の決定（P-IIb 試験）と対照薬に対する有効性の優越性または非劣性の検証（P-III 試験）を 1 試験に結合したデザインである。とくに、開発資源の有効活用及び開発期間の短縮という観点から、製薬企業の開発担当者は Adaptive design の適用を積極的に提案する。

3. Adaptive design の内容紹介

3.1. 2stage adaptive design

Adaptive design では、中間解析の回数について原則制限が決められていない。簡単のために、以下では 2stage design を用いることとする。2stage design とは、中間解析を 1 回挟む Adaptive design であり、中間解析前を stage1、中間解析後を stage2 と呼ぶ。（図 1. 参照）



図 1. 2stage design

3.2. 結果の統合方法

Adaptive design では、各 stage で算出された p 値を統合して試験全体の結論を出すことになる。その際に用いる統合方法として、Fisher's combination test と Inverse normal method が知られている。

ここでは、最もシンプルな状況である、ある治験薬 1 用量のプラセボに対する優越性試験を想定する。また、Adaptive design の適用例として、中間解析で有効または無効であると認められる情報が得られた場合、試験を早期に中止するデザインを用いる。これは、Adaptive design を紹介する際、よく用いられるデザインである。

プラセボの効果を μ_0 、治験薬の効果を μ_1 とし、試験全体の帰無仮説、対立仮説を以下のように設定する。

帰無仮説 $H_0: \mu_0 = \mu_1$ 、対立仮説 $H_1: \mu_0 < \mu_1$

また、stage1、stage2 で得られる p 値をそれぞれ p_1 、 p_2 とする。有効または無効であるかどうかの判断は p_1 を用いて行われる。ここでは無効基準を α_0 、有効基準を α_1 とおく ($0 \leq \alpha_1 < \alpha_0 \leq 1$)。すなわち、

- ・ $p_1 > \alpha_0 \rightarrow$ 「無効のため早期中止」
- ・ $p_1 < \alpha_1 \rightarrow$ 「有効のため早期中止」

ただし、 α_0 、 α_1 については、通常、試験全体の第 1 種の過誤率が計画時に設定した有意水準となるよう調整する。(3.3. 参照)

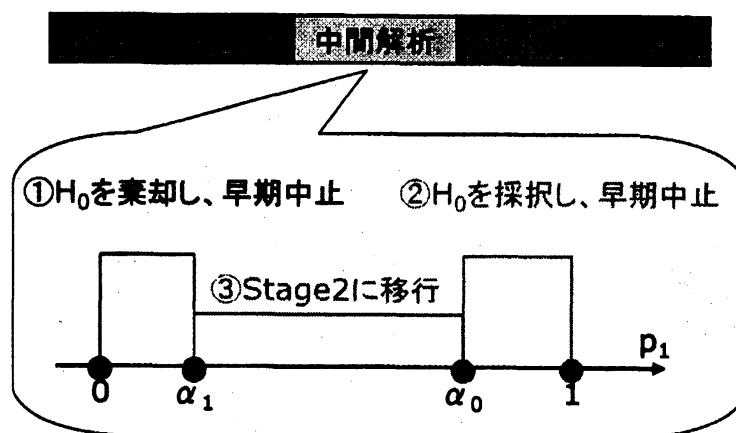


図 2. 中間解析の結果により試験の早期中止を決定する Adaptive design の例

3.2.1. Fisher's combination test

Bauer & Kohne (1994) では、Fisher's product criterion を利用した検定が提案された。帰無仮説 H_0 の下では、

$$p_1, p_2 \sim U[0, 1] \Rightarrow -2\log(p_1), -2\log(p_2) \sim \chi^2_2 \text{ (自由度 2 の } \chi^2 \text{ 分布)}$$

となる。また、各 stage に組み入れられた症例が重複しないとき、 p_1 と p_2 は独立となるため、以下の式が導出される。

$$-2\log(p_1 p_2) \sim \chi^2_4 \text{ (自由度 4 の } \chi^2 \text{ 分布)}$$

以上のことから、 χ^2_4 の上側 $100\alpha\%$ 点を $\chi^2_4(1-\alpha)$ とすると、

$$p_1 p_2 \leq C_\alpha = \exp\{-\chi^2_4(1-\alpha)/2\} \quad (1)$$

ならば、水準 α で帰無仮説 H_0 は棄却される。

以上を利用することにより、Fisher's combination test は以下ようになる。

<Fisher's combination test>

- 1) $p_1 > \alpha_0 \Rightarrow$ stage1 で早期中止し、帰無仮説 H_0 を採択
- 2) $p_1 < \alpha_1 \Rightarrow$ stage1 で早期中止し、帰無仮説 H_0 を棄却
- 3) $\alpha_1 \leq p_1 \leq \alpha_0 \Rightarrow$ stage2 に継続。
 - ・ (1) を満たせば帰無仮説 H_0 を棄却
 - ・ (1) を満たさなかったら、帰無仮説 H_0 を採択

3.2.2. Inverse normal method

標準正規分布 $N(0, 1)$ の累積分布関数 (c. d. f.) を $\Phi(x) = P\{X \leq x\}$ ($X \sim N(0, 1)$) とすると、帰無仮説の下では

$$\Phi^{-1}(1-p_1), \Phi^{-1}(1-p_2) \sim N(0, 1)$$

となる。 p_1 と p_2 は独立なので、

$$\frac{\Phi^{-1}(1-p_1) + \Phi^{-1}(1-p_2)}{\sqrt{2}} \sim N(0, 1)$$

となり、 $N(0, 1)$ の上側 $100\alpha\%$ 点を $u_{1-\alpha}$ とすると、

$$\frac{\Phi^{-1}(1-p_1) + \Phi^{-1}(1-p_2)}{\sqrt{2}} \geq u_{1-\alpha} \quad (2)$$

ならば、水準 α で帰無仮説 H_0 は棄却される。

以上を利用することにより、Inverse normal method は以下ようになる。

<Inverse normal method>

- 1) $\Phi^{-1}(1-p_1) < \Phi^{-1}(1-\alpha_0) \Rightarrow \text{stage1 で早期中止し、帰無仮説 } H_0 \text{ を採択}$
- 2) $\Phi^{-1}(1-p_1) > \Phi^{-1}(1-\alpha_1) \Rightarrow \text{stage1 で早期中止し、帰無仮説 } H_0 \text{ を棄却}$
- 3) $\Phi^{-1}(1-\alpha_0) \leq \Phi^{-1}(1-p_1) \leq \Phi^{-1}(1-\alpha_1) \Rightarrow \text{stage2 に継続。}$
 - ・ (2) を満たせば帰無仮説 H_0 を棄却
 - ・ (2) を満たさなかったら、帰無仮説 H_0 を採択

3.3. 試験全体の type I error の制御

2stage design では、中間解析で得られた stage1 の結果を考慮して、stage2 が実施される。そのため、stage2 の第 1 種、第 2 種の過誤を算出する際、stage1 の条件付確率が用いられる。stage1 の結果が与えられた場合、stage2 で帰無仮説が棄却される確率を conditional error function という。これは、帰無仮説の下で考えれば type I error、対立仮説の下で考えると type II error となる。

3.2.1. で紹介した、Fisher's combination test を用いた場合の conditional error function $A(p_1)$ は以下ようになる。

$$A(p_1) = \begin{cases} 0 & (p_1 > \alpha_0) \\ C_\alpha / p_1 & (\alpha_1 \leq p_1 \leq \alpha_0) \\ 1 & (p_1 < \alpha_1) \end{cases}$$

ただし、 $C_\alpha = \exp\{-\chi_{1-\alpha}^2(1-\alpha)/2\}$ である。これを用いることにより、試験全体の type I error を算出することができる。 H_0 の下では $p_1 \sim U[0, 1]$ であるため、

試験全体の type I error

$$= \int_0^1 A(p_1) dp_1$$

$$= \int_0^{\alpha_1} 1 dp_1 + \int_{\alpha_1}^{\alpha_0} C_\alpha / p_1 dp_1 + \int_{\alpha_0}^1 0 dp_1$$

$$= \alpha_1 + C_\alpha (\log \alpha_0 - \log \alpha_1) \quad (3)$$

よって、 $\alpha_1 + C_\alpha (\log \alpha_0 - \log \alpha_1) = \alpha$ となるよう α_0 、 α_1 を設定すれば、試験全体の type I error を α に制御することができる。また、(3) より、試験全体の type I error は、stage1 で早期中止し帰無仮説 H_0 を棄却する際の有意水準 (α_1) と、stage2 に移行したときの p_2 の有意水準 ($C_\alpha (\log \alpha_0 - \log \alpha_1)$) の和で示されることがわかる。

次に、3.2.2. で紹介した Inverse normal method の conditional error function $A(z_{p1})$ は以下ようになる。

$$A(z_{p1}) = \begin{cases} 0 & (z_{p1} < z_{\alpha 0}) \\ 1 - \Phi[\sqrt{2}z_\alpha - z_{p1}] & (z_{\alpha 0} \leq z_{p1} \leq z_{\alpha 1}) \\ 1 & (z_{p1} > z_{\alpha 1}) \end{cases}$$

ただし、 $z_{p1} = \Phi^{-1}(1-p_1)$ 、 $z_\alpha = \Phi^{-1}(1-\alpha)$ 、 $z_{\alpha 0} = \Phi^{-1}(1-\alpha_0)$ 、 $z_{\alpha 1} = \Phi^{-1}(1-\alpha_1)$ である。 H_0 の下では $z_{p1} \sim N(0, 1)$ であるため、試験全体の type I error は次式で与えられる。

試験全体の type I error

$$= \int_{-\infty}^{\infty} A(z_{p1}) \phi(z_{p1}) dz_{p1}$$

$$= \int_{-\infty}^{z_{\alpha 0}} 0 \phi(z_{p1}) dz_{p1} + \int_{z_{\alpha 0}}^{z_{\alpha 1}} \{1 - \Phi[\sqrt{2}z_\alpha - z_{p1}]\} \phi(z_{p1}) dz_{p1} + \int_{z_{\alpha 1}}^{\infty} 1 \phi(z_{p1}) dz_{p1}$$

$$= \int_{z_{\alpha 0}}^{z_{\alpha 1}} \{1 - \Phi[\sqrt{2}z_\alpha - z_{p1}]\} \phi(z_{p1}) dz_{p1} + \alpha_1$$

ただし、 $\phi(x)$ は $N(0, 1)$ の確率密度関数 (p. d. f.) とする。

3.4. 複数用量とプラセボの比較

治験薬の至適用量候補が複数ある場合、従来の手法では、複数の候補用量を用いて P-II b 試験等を行い、その結果から最終的に用いる用量を絞る。その後、絞られた用量を用いて P-III 試験を行い、対照薬あるいはプラセボに対して治験薬の有効性及び安全性を検証する。これに対して Adaptive design にはそれらを 1 試験にまとめたデザインが存在する (図 3. 参照)。これを適用することにより開発時間・資源の短縮につながると考えられ、適用を強く薦める開発担当者も多い。

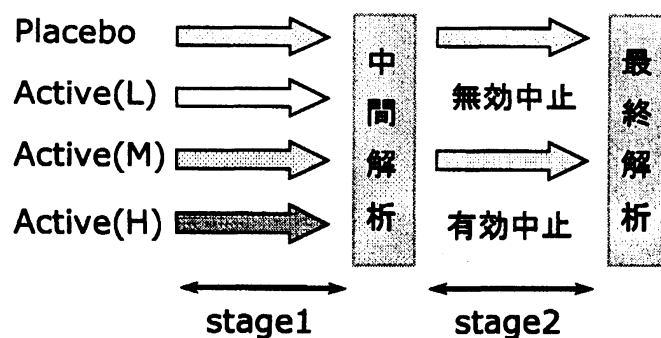


図 3. 複数用量を用いた Adaptive design の例

このデザインを適用する際注意すべき点は、1 試験の中で複数試験を行い、かつ複数用量を比較するため、stage 間及び stage 内において、2 種類の多重性の問題が発生することである。stage 間の多重性の問題については、多くの論文や発表では閉手順を利用することが薦められている。閉手順とは、各仮説に対して重要度を設定し、重要度の高い順に検定する手法である。これを用いると、各 stage に対して試験全体と等しい水準を用いることができる。更に、複数用量を用いた stage においては、stage 内の多重性の問題も考慮する必要がある。用いる用量に用量反応性が仮定できれば、stage 内でも閉手順を利用することによって各用量とプラセボそれぞれの比較を試験全体と等しい水準を用いて行うことができる。

例として、用量反応性を仮定した 2 用量とプラセボの比較に対して、Adaptive design を適用した際のフローチャートを図 4. に示す。ただし、仮定及び図内で用いられる記号は以下の通りである。

<仮定>

- ・ 実薬 2 用量 (L、H) とプラセボとの比較を行う。
- ・ stage1 の結果を用いて各用量の早期中止/継続を判断する。
- ・ 各 stage 間及び stage1 で生じる多重性の問題について、閉手順で対応する。
- ・ Fisher' s combination test を適用する。

<記号>

[薬剤効果] プラセボ : μ_P 、実薬 (L) : μ_L 、実薬 (H) : μ_H ($\mu_L < \mu_H$)

[帰無仮説・対立仮説]

$$H_{01} : \mu_P = \mu_L, H_{11} : \mu_P < \mu_L$$

$$H_{02} : \mu_P = \mu_H, H_{12} : \mu_P < \mu_H$$

[p 値]

(stage1) プラセボ vs 実薬 (L) : p_{1L} 、プラセボ vs 実薬 (H) : p_{1H}

(stage2) プラセボ vs 実薬 (L) : p_{2L} 、プラセボ vs 実薬 (H) : p_{2H}

[早期中止基準] 有効による早期中止基準 : α_1 、無効による早期中止基準 : α_0

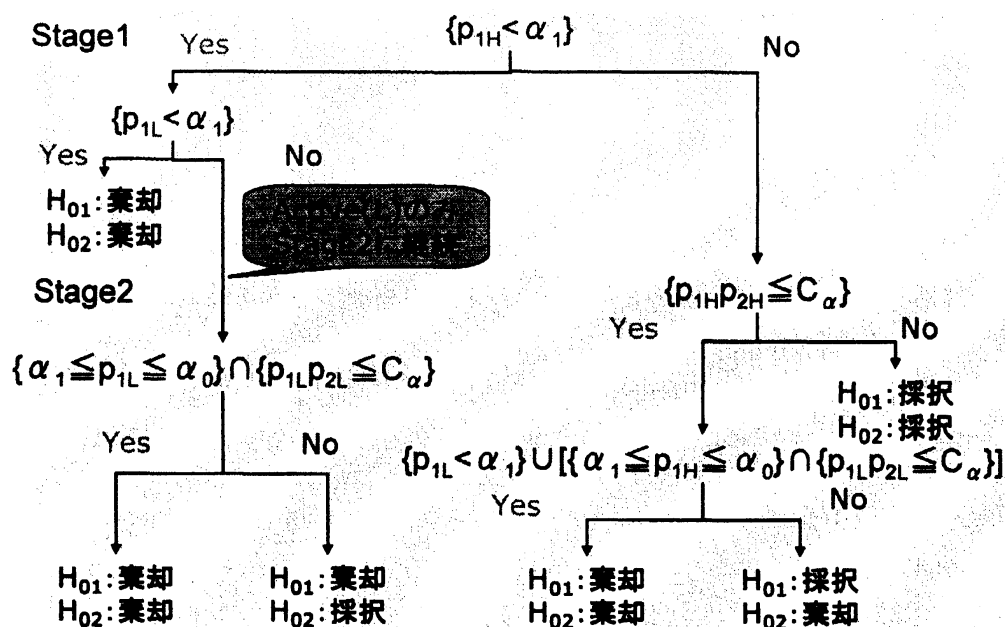


図 4. 用量反応性を仮定した 2 用量とプラセボの比較の例

4. Adaptive design の問題点

Adaptive design のもつメリットおよびデザインの多様性は、開発担当者にとって有用なものであるため、Adaptive design を適応したいと考える場面が増加してきた。しかし、実際の臨床試験に適用するには、さまざまな課題が残っていると考える。ここでは、Adaptive design を適応する際に生じる課題について、統計学的な観点と実施上の観点から述べる。

4.1. 統計学的な課題及び対策

統計的な課題としてよく挙げられるのが、次の 3 点である。

- ・ 結果の統合方法
- ・ 試験全体の type I error の制御
- ・ 偏りのない推定値の算出

この中で、結果の統合方法と試験全体の type I error の制御については、3.2.、3.3.において述べた手法が広く用いられている。

一方、偏りのない推定値の算出については、未だ議論の余地が残っていると思われる。ICH-E9 ガイドラインでは、承認申請時の資料には検定結果だけでなく、試験治療の効果の推定値及び信頼区間も提示することが求められている。この点からも、Adaptive design を適用した試験を実施するには、偏りのない点推定値及び信頼区間の算出が必要となる。現在、さまざまな算出法が提案されている。各試験デザインに対応した適切な手法を選択し、用いる必要がある。

全体的に、統計学的な課題については、多くの研究会や論文等で積極的な議論が行われており、ほぼ収束に向かっていくように感じられる。今後は、情報量の損失から見た、効率的

な手法の開発等が問題になると思われる。

4.2. 実施上の課題

Adaptive design を適用する上で、今後解決すべき実施上の課題は多い。

4.2.1. 試験情報の漏洩に関する課題

中間解析の結果が部分的にでも試験関係者に知られ、憶測が加わることにより、中間解析の前後で被験者の背景情報や測定データの質が変わってしまったり、独立性の侵犯が起こる可能性が大きくなってしまう。例えば、治験責任医師に「中間解析の結果、被験者数を当初計画していた予定数より増やすことになった」という情報が流れると、治験責任医師は「この薬剤は初めに考えていたよりも薬効が弱いのではないか」と憶測することが予想される。その結果、この医師は比較的症状が弱い人を被験者として多く登録するかもしれない。また、治験責任医師に「ある薬剤の有害事象発現例数」に関する情報が流れた場合、その医師は被験者の変化に敏感になり、今まで副作用と捉えられなかった有害事象に対しても副作用と判断してしまう可能性が大きくなることが推測される。

Adaptive design の性質上、情報の漏洩は基本的に不可避であり、そのため、中間解析の前後で被験者集団が変化する可能性は大きいと考えられる。しかし、変化が起こったとしても、その前後でそれぞれ無作為割付を行っているために内部妥当性は担保される。この観点から考えると、群間比較は妥当であると思われる。ただし、与えられた試験結果が被験者集団の変化によるものかどうかの検討を行うという意味で、中間解析前後における被験者背景の変化の有無に対する比較を実施する必要がある。また、臨床試験には、主な目的である「新薬の有効性及び安全性の検証」の他に、試験結果に至るまでのプロセスや結果を引き起こした要因を精査し、今後の試験開発の計画に活かすという探索的な側面もあることから、被験者背景に対する比較を行うべきであると思われる。

4.2.2. 中間解析・例数再設定に関する課題

種々の論文では、Adaptive design における中間解析の回数に関して制限されていない。しかし、無制限に中間解析を行い、症例数の再設定を許可してしまうと、検定で有意差が出るまで続けてしまう恐れがある。その状況を避けるため、中間解析の回数には制限が必要と考える。症例数再設定における回数制限に関しては、すでに提案されつつあるが、もう少し論理的な制限法が必要と思われる。

4.2.3. その他

その他の実施上の課題として、「独立データモニタリング委員会の運営」「中間解析結果の機密保持」「品質が保証されたデータの速やかな確保」「SOP 類の整備」「規制当局との合意」「割付や薬剤供給の方法」が挙げられる。これらについては、費用の問題も発生するが、計画立案時に開発担当者と綿密な打合せを行うことにより対処可能と考えられる。

5. おわりに

昨年から今年にかけて、さまざまな学会や研究会において Adaptive design に関する発表が数多くなされてきた。Adaptive design は現在製薬業界で非常に注目されている話題である。たしかに、中間解析の結果を考慮してその後のデザインを変更できるという面では、どのようなデータが観測されるか予測しきれない臨床試験を行う際、非常に魅力を感じるかもしれない。統計学的な理論としては大まかな形はできたと感じる。しかし、実際に臨床試験で適用するには、まだまだ解決しなければならない課題は多い。

Adaptive design の利点として、中間解析の結果を基に、自由にデザインを変更できる点を挙げることが多い。しかし、臨床試験で用いる場合、デザインの変更については計画当初に明記しておく必要がある。また、2.2. で挙げた Adaptive design の手法それぞれについては、group sequential design 等、今まで考案されてきた手法で対応が可能である。以上の点より、必ずしも Adaptive design を適用する必要はないという意見もある。

また、必ずしも Adaptive design が従来の手法に比べて効果的とは限らないという意見もある。独立モニタリング委員会の設置や SOP 類の整備には多くの時間、予算が必要となる。また、試験中も情報漏洩に関する対処が必要になり、更に測定データの解析・分析も従来の手法に比べてだいぶ複雑になる。

実際、Adaptive design を適用した試験を行う際に最も重要な課題は、中間解析による試験情報の漏洩をいかに防ぐかであると思われる。中間解析の結果を受けて試験デザインを変更する以上、情報の漏洩を防ぐことはできない。ただし、中間解析後の試験の運営に対する情報は流さなければ試験を続行することができない。情報をどこまで試験関係者に知らせてよいかという議論が今後続くことが予想される。

以上の点より、現段階ではまだ実際の臨床試験、とくに検証試験に Adaptive design を適用するには、まだ早いのではないかと考える。まずは探索的な試験で用いて、Adaptive design に関する情報を収集することが必要と思う。欧米では、実際の臨床試験で Adaptive design が適用されつつある。議論も日本に比べて欧米の方が進んでいることから、欧米の状況に常に目を光らせておくことが重要である。欧米の方が試験規模が大きいいため、いろいろなパターンが観察されることが期待される。

Adaptive design の位置付けを誤解し、試験開始前は適当に計画しておき、データがある程度集まった段階で中間解析を行い、そこでしっかりした計画を立て直せばよいと考えている開発担当者も少なくない。しかし、Adaptive design は、そのような観点から用いるものではなく、むしろ従来の試験よりも試験開始前に議論を重ね、時間をかけてしっかりとした計画を練る必要があることに注意しなければならない。

<参考文献>

- [1] Bauer, P. and Köhne, K. (1994) Evaluation of Experiments with Adaptive Interim Analyses, *Biometrics*, 50, 1029-1041

- [2] Bauer, P. and Kieser, M. (1999) Combining different phases in the development of medical treatments within a single trial, *Statistics in medicine*, 18, 1833-1848
- [3] Gallo, P. and Michael, K. (2006) PhRMA Working Group on Adaptive Designs : Introduction to the Full White Paper, *Drug Information Journal*, 40, 421-424
- [4] Gaydos, B. et al. (2006) Adaptive Dose-Response Studies, *Drug Information Journal*, 40, 451-462
- [5] Maca, J. et al. (2006) Adaptive Seamless Phase II / III Designs-Background, Operational Aspects, and Examples, *Drug Information Journal*, 40, 463-474
- [6] Chuang-Stein, C. et al. (2006) Sample Size Reestimation : A Review and Recommendations, *Drug Information Journal*, 40, 475-484
- [7] European Medicines Agency, Committee for Medical Products For Human Use (CHMP). Reflection Paper On Methodological Issues In Confirmatory Clinical Trials With Flexible Design And Analysis Plan. EMEA 2002,
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/245902en.pdf>
- [8] 厚生省医薬安全局審査管理課長. 「臨床試験のための統計的原則」について (医薬審第1047号, 平成10年11月30日). <http://www.nihs.go.jp/dig/ich/efficacy/e9/e9j.pdf>
- [9] 飯森孝行, 日本製薬工業協会 統計・DM 部会 TF2. 臨床試験における Adaptive Designs の概要. 科研費シンポジウム「医薬品の有効性・安全性の統計的評価法の新展開」,
<http://www.kakenbio.com/seminor/pdf/AdaptiveDesign-limori.pdf>
- [10] 吉村功. 臨床試験における Adaptive Designs の留意点. 科研費シンポジウム「医薬品の有効性・安全性の統計的評価法の新展開」,
<http://www.kakenbio.com/seminor/pdf/AdaptiveDesign-Yoshimura.pdf>
- [11] 折笠茂樹. 臨床研究デザイン 医学研究における統計入門. 1995, 真興交易医書出版部
- [12] 浜田知久馬. 学会・論文発表のための統計学. 1999, 真興交易医書出版部